



TITLE:

Metabolic alterations caused by HNF1 β expression in ovarian clear cell carcinoma contribute to cell survival(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Amano, Yasuaki

CITATION:

Amano, Yasuaki. Metabolic alterations caused by HNF1 β expression in ovarian clear cell carcinoma contribute to cell survival. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19591>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	天 野 泰 彰
論文題目	Metabolic alterations caused by HNF1 β expression in ovarian clear cell carcinoma contribute to cell survival (転写因子 HNF1 β による代謝動態の変化は、卵巣明細胞癌の生存に寄与している。)		
(論文内容の要旨)			
<p>卵巣明細胞癌は、高い抗癌剤抵抗性を持ち、予後不良の組織型であることが知られている。欧米では比較的稀な組織型だが、本邦では、卵巣癌全体の 23% を占めており、抗癌剤に代わる新たな治療法の開発が急務である。</p> <p>本研究では、新たな治療ターゲットとなりうる卵巣明細胞癌の生理学的特徴及びそのメカニズム解明を目的とした。</p> <p>京大病院で初回治療を行った卵巣癌 64 症例の腫瘍組織の遺伝子発現マイクロアレイ及び他施設の卵巣腫瘍 99 例の腫瘍組織マイクロアレイ（GSE6008）を GSEA (gene set enrichment analysis)の手法を用いて解析。その結果、卵巣明細胞癌は、他の組織型に比べ、代謝活動に関する遺伝子群が大きく変動しており、転写モチーフとしては、HNF1、SP1 が、強く相関することが示された。これらの転写モチーフを含む転写因子の中で、卵巣明細胞癌に組織特異的に高発現していることが知られている転写因子 hepatocyte nuclear factor 1β (HNF1β)について、卵巣明細胞癌における代謝動態への影響及びその特性を検討した。</p> <p>HNF1β 高発現卵巣明細胞癌細胞株 RMG2 に HNF1β 特異的 shRNA を導入し、発現抑制株を作成。網羅的細胞内代謝産物計測によるメタボローム解析を用いて、HNF1β 発現抑制による代謝動態の変化を調べたところ、糖代謝、アミノ酸代謝などに有意な変化を認めた。HNF1β 高発現の control 細胞は、発現抑制細胞に比べ、嫌氣的糖代謝産物である乳酸が有意に多く、好氣的糖代謝の途中産物であるクエン酸が有意に少なかった(各 $p<0.05$)ことから、HNF1β は、卵巣明細胞癌細胞において、酸素供給が十分な環境でも嫌氣的糖代謝を行う“好氣的解糖”を引き起こすことが示唆された。また、HNF1β 高発現細胞では、細胞内の主要な抗酸化物質であるグルタチオンが、有意に多かった ($p<0.05$)。</p> <p>癌細胞の“好氣的解糖”は、多くの癌種で報告されており、Warburg effect と呼ばれ、その利点、欠点については、様々な報告がなされている。HNF1β による好氣的解糖の利点、欠点について、in vitro で検討を行ったところ、HNF1β 高発現細胞は、発現抑制細胞に比べ、有意に高い低酸素耐性を認め ($p<0.001$)、低酸素環境下では、有意に高いシスプラチン耐性を示した($p<0.05$)。更に、酸化物質である FeNTA 暴露に対しても、有意に高い生存率を示した($p<0.005$)。酸化ストレス耐性には、グルタチオン合成も関与していると考えられ、HNF1β によるグルタチオン合成の機序に関しては、シスチン輸送体 rBAT の発現を介していることが示された。一方、HNF1β 高発現細胞は、糖供給への依存性を示し、糖供給がない環境では、有意に細胞増殖が低下した($p<0.005$)。</p> <p>本研究の結果から、卵巣明細胞癌は、HNF1β 高発現による低酸素耐性、酸化ストレス耐性を呈する癌種であることが示され、糖取り込み阻害や、シスチン輸送体阻害などが、新たな治療のターゲットとなりうる可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>卵巣明細胞癌は卵巣癌の組織型の一つであり、本邦において頻度が高く、酸化ストレス環境下にある卵巣の子宮内膜症性嚢胞から発生し、抗癌剤抵抗性を示す。卵巣明細胞癌では転写因子 HNF1β が高発現しているが、HNF1β は、糖代謝との関連が知られている。本研究では、卵巣明細胞癌の新たな治療ターゲット探索を目的とし、癌細胞内の代謝に着目して HNF1β の機能について検討した。</p> <p>卵巣明細胞癌細胞株における、HNF1β 発現抑制による細胞内代謝動態の変化を調べたところ、HNF1β は好氣的解糖である Warburg 効果を引き起こし、糖供給に強く依存した癌細胞増殖の原因となる一方で、低酸素環境への耐性、低酸素環境下でのシスプラチン耐性、酸化ストレスへの耐性を生じていることが明らかとなった。一方、アミノ酸代謝に関しては、HNF1β が、シスチン輸送体 rBAT の発現を介するシスチン取り込み増加により、細胞内グルタチオンを増加させ、酸化ストレス耐性を高めていることが明らかとなった。これらの結果から、卵巣明細胞癌では、HNF1β が低酸素耐性、化学療法耐性、酸化ストレス耐性をもたらしており、HNF1β の阻害や、糖取り込み阻害、シスチン輸送体阻害が、卵巣明細胞癌の新たな治療のターゲットとなりうる可能性が示された。</p>			
<p>以上の研究は、癌細胞の代謝の観点から、卵巣明細胞癌の新たな治療標的開発に貢献し、婦人科腫瘍学の進歩に寄与するところが多い。</p>			
<p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p>			
<p>なお、本学位授与申請者は、平成28年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			